

Frecuencia de anticuerpos contra Hantavirus en agricultores de arroz de una región tropical en el noreste del Perú

Hantavirus antibody frequency in rice farmers from a tropical region in northeast Peru

Franco Romaní Romaní^{1,a}, María Paquita García Mendoza^{2,b}, Jorge Odón Alarcón Villaverde^{3,c}

¹ Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

² Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

³ Sección Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical "Daniel A. Carrión", Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Médico-Cirujano, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-5684>

^b Tecnólogo Médico, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2185-5038>

^c Médico Epidemiólogo, Doctor en Medicina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-2380>

Correspondencia:

Franco Romaní Romaní
fromani@ins.gob.pe

An Fac med. 2020;81(1):47-51 / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17155>

Recibido: 5 de diciembre 2019

Aceptado: 8 de enero 2020

Publicación en línea: 31 de marzo 2020

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento: El estudio primario estuvo financiado por el Instituto Nacional de Salud (INS) a través del Centro Nacional de Salud Pública, el Instituto Peruano de Investigación en Ciencias Médicas (IPICMED) y el Gobierno Regional de San Martín. El procesamiento de muestras para el presente análisis fue financiado por el Instituto Nacional de Salud.

Contribuciones de autoría: FRR y JOAV participaron en la concepción del estudio, recolección de datos, construcción de base de datos del estudio original y elaboración del borrador del manuscrito. FRR realizó el análisis estadístico y preparó la versión final del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito y asumen la responsabilidad de lo publicado.

El presente estudio forma parte de la tesis: Romaní F. Frecuencia de anticuerpos contra hanta virus en agricultores de arroz de una región tropical en el noreste del Perú [tesis para optar al grado de Magister en Epidemiología]. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Citar como: Romaní F, García MP, Alarcón J. Frecuencia de anticuerpos contra hanta virus en agricultores de arroz de una región tropical en el noreste del Perú. An Fac med. 2020;81(1):47-51. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17155>

Resumen

Introducción. Existe limitada evidencia acerca de la exposición al hantavirus en el Perú. Los casos sintomáticos y estudios de seroprevalencia en febriles y población asintomática provienen de la región Loreto; sin embargo, existen grupos ocupacionales expuestos a los reservorios en regiones sin circulación conocida del virus. **Objetivo.** Determinar la frecuencia de anticuerpos contra el hantavirus en arroceros de un valle ubicado en una zona subtropical del Perú. **Métodos.** Estudio transversal en una muestra aleatoria de 250 agricultores de arroz obtenida en 2010 en el valle Alto Mayo (región San Martín), que incluyó la obtención de una muestra de sangre en cuyo suero se determinó la presencia de anticuerpos inmunoglobulinas G (IgG) mediante ELISA indirecto, y anticuerpos inmunoglobulinas M (IgM) mediante ELISA de captura. **Resultados.** Identificamos un caso con anticuerpos IgM (0,40%, IC95%: 0,01 a 2,21), pero no encontramos agricultores con anticuerpos IgG. El caso tenía contacto frecuente con ratas y roedores en la vivienda y campo de cultivo. **Conclusión.** Mostramos la primera evidencia serológica de infección por hantavirus en la región San Martín.

Palabras clave: Hantavirus; Infecciones por Hantavirus; Serología; Agricultores; Perú (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. There is little evidence of hantavirus exposition in Peru. Cases and seroprevalence studies in febrile and asymptomatic persons are from Loreto region; however, there are occupational groups exposure to reservoirs in areas without know virus circulation. **Objectives.** To determinate the frequency of antibodies against hantavirus in rice farmers of a valley in a subtropical area of Peru. **Methods:** Cross-sectional study in a random sample of 250 rice farmers enrolled in 2010 in Alto Mayo Valley (San Martin region) that included blood sample obtention, in whose serum the presence of IgG antibodies was determined by indirect ELISA, and IgM antibodies by capture ELISA. **Results:** We identified a case with IgM antibodies (0,40%, 95% CI: 0,01 to 2,21), we did not find farmers with IgG antibodies. The case had frequent contact with rats and rodents in the home and crop field. **Conclusion:** We show the first serological evidence of hantavirus infection in the San Martin region.

Keywords: Hantavirus; Hantavirus Infections; Serology; Farmers; Peru (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En Suramérica la infección por alguno de los más de 25 genotipos del hantavirus causa el síndrome pulmonar hantavirus (SPH) ⁽¹⁾. El incremento de la incidencia del SPH ⁽²⁾, así como su amplia distribución geográfica la convierten en una potencial amenaza para la salud pública ^(3,4). Se han notificado casos de SPH en Brasil y Argentina; en Brasil entre 2007 y 2015 fueron confirmados 1060 casos con una letalidad del 38,7% ⁽⁵⁾, en Argentina entre 2009 y 2017 se confirmaron 533 casos con una letalidad de 21,4% ⁽⁶⁾.

En Perú, el 2011 se notificó dos casos de SPH en Loreto, lo cual evidenció infección sintomática en humanos en este país ⁽⁷⁾; un estudio en la misma región encontró anticuerpos en 2,2% de pobladores asintomáticos del ámbito urbano y en el 1,1% del rural ⁽⁸⁾. También se ha identificado anticuerpos IgG en el 1,7% de roedores capturados en la región Madre de Dios, las especies murinas más frecuentes fueron *Oligoryzomys microtis*, *Necomys lenguarum*, *Hylaeamys* spp y *Neacomys spinosus* ⁽⁹⁾. Por último, en la ciudad de Iquitos (Loreto) se encontró anticuerpos en 21,4% de 56 ejemplares de *Oligoryzomys microtis* ⁽¹⁰⁾.

Uno de los factores antropogénicos asociados a la infección por hantavirus es la agricultura ⁽¹¹⁻¹⁴⁾, pues muchas veces genera disturbios del hábitat natural al convertir bosques en terrenos de cultivo, que conlleva al incremento de la población de roedores en las áreas de cultivo o sus alrededores, algunos de los cuales han tenido evidencia serológica de hantaviriosis ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

La agricultura del arroz es una actividad económica fundamental en San Martín. Esta región, si bien no ha presentado casos de SPH ni cuenta con evidencia serológica de hantavirus en humanos o roedores, es el hábitat de especies murinas como *Mus musculus*, *Oligoryzoma microtis*, y *Akodon aerosus* ⁽¹⁸⁾. Además, los agricultores de arroz de esta región muestran prácticas laborales de exposición a zoonosis transmitidas por roedores ⁽¹⁹⁾; dicha exposición explicaría el 64,4% de seroprevalencia de leptospirosis encontrada en este grupo ocupacional ⁽²⁰⁾.

La evidencia disponible permite plantear la hipótesis de la circulación del hantavirus en un grupo ocupacional expuesto y en un área geográfica sin evidencia documentada de la circulación del virus en humanos o reservorios. Para indagar acerca de la verosimilitud de esta hipótesis se realizó el presente estudio exploratorio, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de anticuerpos contra el hantavirus en agricultores de arroz de un valle subtropical del Perú.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio transversal en una muestra aleatoria de agricultores, cuya información clínica, epidemiología y biológica fue recolectada entre octubre y noviembre de 2010 para un estudio previo que tuvo como objetivo determinar la seroprevalencia de leptospirosis en agricultores de arroz del Valle del Alto Mayo ⁽²⁰⁾. Este valle abarca las provincias de Rioja y Moyobamba de la región San Martín, está ubicado en la selva nor-oriental, entre 848 y 1000 metros sobre el nivel del mar, tiene un clima subtropical, semi-húmedo y temperatura media anual de 22,5°C.

Población y muestra

Para el presente estudio se utilizó la base de datos diseñada para el estudio original, que contiene datos demográficos, clínicos y epidemiológicos de 260 trabajadores de arroz, obtenidos mediante un cuestionario estructurado y examen clínico; y el repositorio de muestras biológicas conformado por criviales que contenían 1 mL de suero por cada participante, almacenados a -20°C en el laboratorio de Epidemiología Molecular del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Se incluyó a aquellos participantes que brindaron su consentimiento informado escrito para uso futuro de muestras, y se excluyó las muestras cuyo estado de preservación y volumen no permitieron realizar las pruebas serológicas.

Variables de estudio

Se estudiaron variables demográficas (edad, sexo, tiempo de residencia en la región San Martín, grado de instrucción),

características del hogar (material de techo, paredes y piso de vivienda, cercanía de vivienda a alcantarillas, presencia de desagües abiertos o basurales, contacto con animales dentro y fuera de la vivienda), condiciones de trabajo (protección laboral, manipulación de roedores, tiempo como agricultor de arroz, horario de trabajo) y síntomas y signos clínicos al momento de la evaluación. Tomamos en cuenta la variable «nivel de protección de la vivienda para el ingreso de reservorios», construida para el estudio original, por su importancia en la transmisión del hantavirus, y que es definida en categorías alto, medio y bajo, según el material de la vivienda ⁽²⁰⁾.

Para la serología, las muestras del repositorio fueron llevadas al Laboratorio de Metaxénicas Virales del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, donde fueron procesadas en setiembre de 2012. Se realizó el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de captura para detectar anticuerpos IgM; y ELISA indirecto para anticuerpos IgG (IgG). Ambas pruebas usan antígenos lisados del virus Maciel provistas por el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, Pergamino de Argentina. Fueron indicadores de infección actual los resultados positivos de ELISA IgM y de infección pasada la positividad en ELISA IgG.

Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo usando frecuencias y porcentajes de los resultados positivos de ELISA IgG e IgM. Las características sociodemográficas, epidemiológicas y laborales se presentan en una tabla de frecuencias absolutas y relativas. El análisis estadístico fue realizado con el programa Microsoft Excel 2016 [®].

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud (Lima-Perú). Las personas que ingresaron al estudio primario, lo hicieron previo proceso de consentimiento informado, en el que se detalla el uso futuro en trabajos de investigación de las muestras obtenidas. En este estudio solo se incluyó

la información de las personas que consintieron la utilización de sus muestras biológicas en futuros estudios. La base de datos para el presente estudio fue anonimizada.

RESULTADOS

De total de participantes en el estudio original, incluimos en el presente análisis los resultados de 250 agricultores de arroz; diez fueron excluidos porque el volumen de la muestra de suero fue insuficiente para realizar el ELISA para hantavirus.

El promedio de edad fue de 47 años (desviación estándar de 13,9 años), la mediana fue de 48 años, con un intervalo intercuartilar de 37 a 58 años (Tabla 1). El 84,7% (211/250) fueron varones. El 19,4% (48/248) procedía de la región San Martín, los restantes refirieron como lugar de procedencia Cajamarca (n=129, 52%) y Amazonas (n=40, 16,1%).

Respecto a las condiciones del hogar, el 42,4% (106/250) refirió tener viviendas con un nivel de protección bajo (material del piso, techo y pared no fueron de concreto ni ladrillo). El 62% (147/237) refirió que su casa se encuentra cerca de vegetación abundante, y 35,9% (89/248) cerca a campos de cultivo. El 94,4% (235/249) y 81,9% (204/249) reportó haber observado dentro del hogar ratas y ratones, respectivamente. El 71,9% (179/249) notó que los alimentos almacenados en casa han sido comidos por roedores.

El 40,1% (99/247) refirió que trabaja como agricultor entre 15 a 29 años. El 68,0% (168/247) informó que trabaja de seis a ocho horas por día, y 68,6% (168/245) reportó haber manipulado roedores durante labores agrícolas.

Ninguna muestra sérica presentó anticuerpos IgG contra hantavirus. Encontramos un caso con anticuerpos IgM (0,40%, IC95%: 0,01%- 2,21%), quién además tuvo serología negativa para dengue (ELISA de captura IgM, IgG e IgA negativos) y para leptospirosis (ELISA IgM negativo y prueba de aglutinación microscópica negativa).

El agricultor con serología positiva fue un varón de 42 años de una comisión de

regantes de Moyobamba (Huascayacu) y residía en Moyobamba hace 20 años. Refirió que su vivienda tiene techo de teja, pared de madera y piso de tierra, y que cuenta con letrina. También informó que su domicilio se encuentra en zona inundable, cerca de campos de cultivo, pero no cerca de vegetación abundante, ni basurales, ni alcantarillas abiertas. Reportó ver diariamente ratas y ratones dentro del hogar, a la vez que observa que los alimentos almacenados son comidos por roedores; también reportó ver una vez por semana ratas y ratones alrededor del domicilio. Al momento de estudio, tenía 30 años como agricultor y trabajaba entre seis a ocho horas diarias en los campos de cultivo. Refirió que usualmente trabaja descalzo, no usa ningún elemento de protección y manipula roedores cuando labora en los campos de cultivo y en el hogar. En la evaluación el participante estuvo asintomático y no se identificaron signos clínicos.

DISCUSIÓN

Se encontró un caso asintomático con anticuerpos IgM entre 250 agricultores de arroz de San Martín (0,40%). Estos anticuerpos aparecen relativamente temprano luego de infectarse por hantavirus, su sensibilidad es entre el 95,0% a 96,7% y su especificidad entre 94,1% a 98,7%⁽²¹⁾. El rendimiento diagnóstico es mayor si se usa antígenos de variantes con mayor homología dentro de una determinada área geográfica, sin embargo, existe la posibilidad de falsos positivos en pacientes con anticuerpos IgM por Citomegalovirus, Epstein Barr, gripe y micoplasma; en el presente estudio estas infecciones no fueron descartadas. De otro lado, el ELISA IgM que se empleó fue un antígeno lisado del virus Maciel (MACV), el cual originalmente fue aislado en Argentina. Este virus presenta reacción cruzada con todos los hantavirus reconocidos en el Nuevo Mundo⁽²²⁾, pero la reacción cruzada con otros virus hemorrágicos como dengue, o bacterias como rickettsia o leptospirosis es poco probable. En el caso identificado no hubo serología positiva para dengue ni leptospirosis.

No se encontró evidencia serológica de infección pasada por hantaviriosis,

es decir, casos con anticuerpos IgG, que aparecen luego de los anticuerpos IgM pero cuyos títulos permanecen elevados más allá de seis meses y persisten de por vida⁽²¹⁾. Este último hallazgo difiere con lo reportado en otros estudios transversales en Iquitos, como el efectuado en 1537 escolares asintomáticos, entre los cuales el 0,5% tuvo anticuerpos IgG⁽²³⁾ y el realizado en 2063 residentes de áreas urbanas y rurales donde se encontró que el 1,7% tuvo anticuerpos IgG⁽⁸⁾.

Esta investigación muestra la primera evidencia serológica de infección por hantavirus en San Martín, región en la cual previamente no se han notificado casos, ni realizado estudios serológicos para esta zoonosis. Merece especial atención la identificación de un caso asintomático con anticuerpos IgM (infección reciente) en una pequeña muestra de agricultores de un área con evidente perturbación antropogénica, situación que incrementa el riesgo de infecciones transmitidas por roedores.

La ocurrencia de infección asintomática ha sido reportada en otros estudios de seroprevalencia. En Bolivia cuatro personas de 494 presentaron anticuerpos IgM, dichos casos fueron asintomáticos al momento de la evaluación⁽²⁴⁾; en el Perú, la presencia de anticuerpos IgM ha sido encontrada en pacientes oligosintomáticos de Iquitos⁽⁸⁾. Esto sugiere la circulación de especies menos virulentas o no patogénicas de hantavirus.

La proporción de casos con anticuerpos IgM en nuestro estudio es similar a la encontrada entre 5174 pacientes febriles reclutados entre 2007 y 2010 en Iquitos, entre los cuales 15 casos (0,3%) tuvieron anticuerpos IgM⁽⁸⁾, los cuales al igual que en nuestro estudio fueron negativos para IgG. Posteriormente, en 2011 el ELISA IgM y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real sirvieron para diagnosticar dos casos de SPH, ambos agricultores procedentes de localidades rurales de la región Loreto. El secuenciamiento genético de estos casos presentó homología del 96% con la secuencia del virus Rio Mamoré (RIOMV)⁽⁷⁾.

Si bien no se encontró evidencia de infección pasada, el grupo ocupacional estudiado está expuesto a roedores debido

Tabla 1. Características demográficas, condiciones del hogar y trabajo agrícola en arroceros del Valle del Alto Mayo, Perú, 2010

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Sexo (n=249)		
Masculino	211	84,7
Femenino	38	15,3
Grupo etario (años) (n=249)		
<40	76	30,5
40 a 59	120	48,5
≥60	53	21,3
Nivel de instrucción (n=247)		
Analfabeto o primaria	150	60,7
Secundaria o superior	97	39,3
Tiempo de residencia (años) (n=249)		
≤19	71	28,5
20 a 29	77	30,9
≥30	101	40,6
Material de techo de vivienda (concreto)	49	19,6
Material de pared de vivienda (ladrillo)	124	49,6
Material de piso de vivienda (cemento)	126	50,4
Nivel de protección de viviendas		
Alto	48	19,2
Medio	96	38,4
Bajo	106	42,4
Ha observado ratas dentro de la vivienda (n=249)	235	94,4
Ha observado ratones dentro de la vivienda (n=249)	204	81,9
Ha observado ratas alrededor de la vivienda (n=249)	210	84,3
Ha observado ratones alrededor de la vivienda (n=249)	181	72,7
Vegetación abundante alrededor de la vivienda (n=237)	147	62,0
Alcantarillas abiertas cerca de vivienda (n=249)	95	38,2
Vivienda ubicada en zona inundable (n=244)	91	37,3
Basurales cerca de vivienda (n=249)	33	13,3
Campos de cultivo cerca de vivienda (n=248)	89	35,9
Almacena comida en patio o alrededores de vivienda (n=249)	68	27,3
Ha notado que alimentos han sido comidos por roedores (n=249)	179	71,9
Tiempo de trabajo como agricultor (años) (n=247)		
<15	58	23,5
15 a 29	99	40,1
≥30	90	36,4
Rango de horas de trabajo por día (n=247)		
≤5	48	19,4
6 a 8	168	68,0
>8	31	12,6
Manipulación de roedor durante el trabajo (n=245)	168	68,6

a sus condiciones de vivienda y prácticas laborales. Diversos estudios han documentado evidencia serológica de hantavirus en personas dedicadas a actividades agrícolas. Un estudio en 2009 en Santa Catarina (Brasil) límite con Argentina, encontró entre 340 voluntarios 12 (3,5%) con anticuerpos IgG, once de los cuales eran agricultores⁽²⁵⁾. Posteriormente, en 2011, en el mismo estado de Brasil, de 450 personas ocho tuvieron

anticuerpos IgG, de los cuales seis fueron agricultores⁽¹¹⁾. En Colombia, entre 2008 y 2009, un estudio en 286 agricultores encontró anticuerpos IgG en 24 participantes (8,4%), entre estos sólo dos tuvieron anticuerpos IgM (0,7%)⁽²²⁾. En Bolivia, un estudio realizado el 2002 en dos localidades de Santa Cruz encontró que de 494 personas 9,1% tuvieron anticuerpos IgG, entre agricultores la prevalencia fue 15,2%⁽²⁴⁾.

No se buscó evidencia serológica en roedores, a los cuales están expuestos la mayoría de agricultores de arroz de este valle. Existe limitada evidencia en la región San Martín sobre la circulación de roedores capaces de ser reservorios del hantavirus. Un estudio realizado en 2011 encontró como reservorios de leptospirosis a las especies *Mus musculus* (200 ejemplares capturados) y *Oligoryzomys microtis* (11 capturas)⁽¹⁸⁾. El *O. microtis* es considerada una especie nativa del Perú, ha sido registrada en localidades de Loreto, Madre de Dios, Pasco y Ucayali; según modelos predictivos, es altamente probable que también se encuentre en el área geográfica del valle Alto Mayo⁽²⁶⁾.

Respecto a la circulación del virus en reservorios en el Perú, el primer hallazgo fue en 60 roedores capturados en abril de 1996 en una zona urbana de Iquitos, donde 12 de 56 (21,4%) ejemplares de *Oligoryzomys microtis* presentaron anticuerpos contra hantavirus, mientras que cuatro ejemplares de *Rattus rattus* fueron negativos. El secuenciamiento reveló alta homología con el RIOMV⁽¹⁰⁾. Otro estudio entre 2009 y 2010 en Madre de Dios capturó 362 roedores, entre ellos seis (1,7%) tuvieron anticuerpos IgG contra hantavirus: dos especímenes de *Neacomys spinosus*, dos de *Necomys lenguarum* y dos en especies de ratas. El secuenciamiento genético se realizó a partir de un roedor y mostró homología con la variante Andes virus. El roedor más frecuente fue el *Oligoryzomys microtis* (155 capturados), sin embargo, no hubo anticuerpos contra hantavirus en dichos ejemplares⁽⁹⁾.

Una de las limitaciones del estudio fue que no se pudieron realizar pruebas adicionales, como la reacción en cadena de la polimerasa ni el secuenciamiento genético que permitiría brindar evidencia científica sobre la distribución de clados de hantavirus del Nuevo Mundo en Perú. Tampoco se obtuvo una segunda muestra, lo que hubiera podido evidenciar el incremento de los títulos de IgG de cuatro a más veces. Otra limitación fue que la muestra se diseñó para un estudio de seroprevalencia de Leptospirosis que es una infección más frecuente; por ende, es posible que el tamaño muestral haya sido insuficiente para determinar la prevalencia de hantaviriosis en agricultores de arroz del valle estudiado.

Recomendamos conducir estudios que confirmen la circulación del hantavirus en esta región peruana. Esto requeriría estudios de seroprevalencia en humanos y roedores; así como implementar una intensiva vigilancia de casos a nivel de establecimientos de salud. También es importante determinar mediante secuenciamiento genético los clados de hantavirus circulantes en esta área y evaluar su potencial patogénico.

AGRADECIMIENTOS

A la tecnóloga médica Nancy Susy Merino Sarmiento del Laboratorio de Meta-xénicas Virales del Instituto Nacional de Salud por el procesamiento de las muestras séricas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Firth C, Tokarz R, Smith DB, Nunes MRT, Bhat M, Rosa EST, et al. Diversity and Distribution of Hantaviruses in South America. *J Virol*. 2012;86(24):13756-66. DOI: 10.1128/JVI.02341-12
- Pinto Junior VL, Hamid AM, Albuquerque Filho D de O, Dos Santos VM. Twenty years of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: a review of epidemiological and clinical aspects. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(02):137-42. DOI: 10.3855/jidc.3254
- Astorga F, Escobar LE, Poo-Muñoz D, Escobar-Dodero J, Rojas-Hucks S, Alvarado-Rybak M, et al. Distributional ecology of Andes hantavirus: a macroecological approach. *Int J Health Geogr*. 2018;17(1):22. DOI: 10.1186/s12942-018-0142-z
- Oliveira SV de, Escobar LE, Peterson AT, Gurgel-Gonçalves R. Potential Geographic Distribution of Hantavirus Reservoirs in Brazil. *Baldanti F, directeur. PLoS ONE*. 2013;8(12):e85137. DOI: 10.1371/journal.pone.0085137
- Fonseca LX, Oliveira SV de, Duarte EC. Magnitude e distribuição dos óbitos por hantavirose no Brasil, 2007-2015*. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2018;27(2). DOI: 10.5123/S1679-49742018000200011
- Alonso D, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdova M, et al. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina. *J Med Virol*. 2019;91:1173-81. DOI: 10.1002/jmv.25446
- Casapia M, Mamani E, García MP, Miraval ML, Valencia P, Quino AH, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus (virus río Mamoré) en la amazonia peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012;29(3):390-5.
- Castillo Oré RM, Forshey BM, Huaman A, Villaran MV, Long KC, Kochel TJ, et al. Serologic Evidence for Human Hantavirus Infection in Peru. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2012;12(8):683-9. DOI: 10.1089/vbz.2011.0820
- Razuri H, Tokarz R, Ghersi BM, Salmon-Mulanovich G, Guezala MC, Albuja C, et al. Andes Hantavirus Variant in Rodents, Southern Amazon Basin, Peru. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(2):257-60. DOI: 10.3201/eid2002.131418
- Watts DM, Popov VL, Tesh RB, Powers AM, Guzman H, Fulhorst CF, et al. Isolation and genetic characterization of a hantavirus (Bunyaviridae: Hantavirus) from a rodent, *Oligoryzomys microtis* (Muridae), collected in northeastern Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(1):92-8. DOI: 10.4269/ajtmh.1999.61.92
- Souza WM de, Machado AM, Disner GR, Boff E, Machado AR da SR, Padua M de, et al. Antibody levels to hantavirus in inhabitants of western Santa Catarina State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2012;54(4):193-6. DOI: 10.1590/S0036-46652012000400002
- de St. Maurice A, Ervin E, Schumacher M, Yaglom H, VinHatten E, Melman S, et al. Exposure Characteristics of Hantavirus Pulmonary Syndrome Patients, United States, 1993-2015. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(5):733-9. DOI: 10.3201/eid2305.161770
- Jameson L, Newton A, Coole L, Newman E, Carroll M, Beeching N, et al. Prevalence of Antibodies against Hantaviruses in Serum and Saliva of Adults Living or Working on Farms in Yorkshire, United Kingdom. *Viruses*. 2014;6(2):524-34. DOI: 10.3390/v6020524
- Nimo-Paintsil SC, Fichet-Calvet E, Borremans B, Letizia AG, Mohareb E, Bonney JHK, et al. Rodent-borne infections in rural Ghanaian farming communities. *Schieffelin J, directeur. PLoS ONE*. 2019;14(4):e0215224. DOI: 10.1371/journal.pone.0215224
- Prist PR, Uriarte M, Fernandes K, Metzger JP. Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk. *Munoz-Zanzi C, directeur. PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):e0005705. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005705
- Armien B, Ortiz PL, Gonzalez P, Cumbreira A, Rivero A, Avila M, et al. Spatial-Temporal Distribution of Hantavirus Rodent-Borne Infection by *Oligoryzomys fulvescens* in the Agua Buena Region - Panama. *Kasper M, directeur. PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):e0004460. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004460
- Prist PR, D'Andrea PS, Metzger JP. Landscape, Climate and Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Outbreaks. *EcoHealth*. 2017;14(3):614-29. DOI: 10.1007/s10393-017-1255-8
- Rosenbaum M, Ghersi BM, Canal E, Tejada R, Stewart J, Montano S. Leptospirosis in Mammalian Reservoirs and Surface Water in Alto Mayo Valley, San Martín, Peru. 2012. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene 61st Annual Meeting.
- Tejada R, Romani Romani F, Wong P, Alarcón J. Prácticas laborales de riesgo en cultivadores de arroz del valle del Alto Mayo, Región San Martín, Perú. *Rev peru epidemiol*. 2011;15(1).
- Alarcón-Villaverde JO, Romani-Romani F, Tejada RA, Wong-Chero P, Céspedes-Zambrano M. Seroprevalencia de leptospirosis y características asociadas en agricultores de arroz de una región tropical del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2014;31(2):195-203. DOI: 10.17843/rp-mesp.2014.312.35
- Mattar S, Guzmán C, Figueiredo LT. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(8):939-46. DOI: 10.1586/14787210.2015.1047825
- Guzmán C, Mattar S, Levis S, Pini N, Figueiredo T, Mills J, et al. Prevalence of antibody to hantaviruses in humans and rodents in the Caribbean region of Colombia determined using Araraquara and Maciel virus antigens. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(2):167-71. DOI: 10.1590/0074-0276108022013007
- Cilloniz C. Evidencia serológica del Virus Hantaan, Sin Nombre y Puumala en la región amazónica de Iquitos. [Tesis para optar grado académico de Magister en Microbiología]. Lima, Perú.: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1998.
- Montgomery JM, Blair PJ, Carroll DS, Mills JN, Gianella A, Iihoshi N, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Santa Cruz, Bolivia: Outbreak Investigation and Antibody Prevalence Study. *Tesh RB, directeur. PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(10):e1840. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001840
- Souza WM de, Machado AM, Figueiredo LTM, Boff E. Serosurvey of hantavirus infection in humans in the border region between Brazil and Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(2):131-5. DOI: 10.1590/S0037-86822011005000013
- Loaiza C. Modelamiento distributivo de micromamíferos terrestres no voladores en la Amazonia peruana. [Tesis para optar el grado académico de Magister en Zoología con mención en Ecología y Conservación]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.